

REVISTA DE  
**PATOLOGIA**  
DO TOCANTINS

**DESORDENS ORAIS POTENCIALMENTE MALIGNAS DE ACORDO COM A 5ª EDIÇÃO  
DA CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO DA ORGANIZAÇÃO  
MUNDIAL DE SAÚDE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**ORAL POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS ACCORDING TO 5TH. EDITION OF  
THE WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF HEAD AND NECK  
TUMORS: A REVIEW OF THE LITERATURE**

**Editor:** Anderson Barbosa Baptista

**Publicado:** agosto/dezembro 2024.

**Direitos Autorais:** Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de Interesses:** os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

**DOI:**  
<https://doi.org/10.20873/RPTfluxocontinuo17857>

**Amanda de Almeida Lima Borba Lopes**

Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0814-3706>

**Letícia Côgo Marques**

Célula de Inovação Tecnológica da Odontoclínica Central da Marinha, Marinha do Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5701-6842>

**Tamiris Ramos Vargas**

Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2313-408X>

**Yasmin Peçanha Madureira Corrêa**

Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-6953>

**Karin Soares Cunha**

Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5647-282X>

**Arley Silva Junior**

Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1839-2789>

**Outros Coautores:** \*Danielle Castex Conde.

**\*Autor correspondente:** Danielle Castex Conde. Hospital Universitário Antônio Pedro, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia. Endereço: Marquês de Paraná, 303, quarto andar. CEP: 24033-900, Niterói, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Email: [daniellecastex@yahoo.com.br](mailto:daniellecastex@yahoo.com.br). Telefone: 55 21 98124-2751.

## RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre as lesões classificadas como desordens orais potencialmente malignas (DOPM) de acordo com 5ª edição da classificação dos tumores de cabeça e pescoço da Organização Mundial da Saúde. **Método:** Foi utilizada a base de dados do PubMed, sem restrição de período para a busca, com o intuito de se obter o maior número de publicações possíveis, desde que as mesmas se encontrassem em inglês. **Resultados:** A prevalência mundial das DOPM varia de 0,9 a 5%, sendo a leucoplasia, líquen plano oral e lesão liquenoide oral as mais comuns e a língua e mucosa jugal os sítios mais acometidos. A taxa de transformação é mais elevada na leucoplasia verrucosa proliferativa, lesões no palato relacionadas ao fumo invertido, eritroplasia e fibrose submucosa e varia entre os grupos populacionais. **Conclusão:** Na mais recente classificação das DOPM estabelecida pela OMS na 5ª edição da Classificação dos Tumores de Cabeça e Pescoço (2022), foram adicionadas a lesão liquenoide oral, manifestações orais da doença do enxerto versus hospedeiro e síndromes de câncer familiar, como anemia de Fanconi, xeroderma pigmentoso, síndrome de Li Fraumeni, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia e síndrome de Cowden. Em contrapartida, existem, até o momento, evidências insuficientes sobre o potencial de transformação maligno da candidíase hiperplásica crônica e da glossite sífilítica, tendo sido, portanto, excluídas da lista de DOPM.

**Palavras-chave:** Desordens orais potencialmente malignas, lesões pré-malignas e condições pré-malignas.

## ABSTRACT

**Objective:** To conduct a literature review on lesions classified as potentially malignant oral disorders (PMOD) according to the 5th edition of the World Health Organization's classification of head and neck tumors. **Method:** The PubMed database was used without period restrictions to retrieve the largest number of publications in English language. **Results:** The global prevalence of PMODs ranges from 0.9 to 5%, with leukoplakia, oral lichen planus, and oral lichenoid lesions being the most common, and the tongue and buccal mucosa the most frequently affected sites. The rate of malignant transformation is highest in proliferative verrucous leukoplakia, palate lesions related to reverse smoking, erythroplakia, and submucous fibrosis, and varies among different population groups. **Conclusion:** In the latest classification of PMODs established by the WHO in the 5th edition of the Classification of Head and Neck Tumors (2022), oral lichenoid lesions, oral manifestations of graft-versus-host disease, and familial cancer syndromes such as Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, Li-Fraumeni syndrome, Bloom syndrome, ataxia-telangiectasia, and Cowden syndrome were added. On the other hand, there is currently insufficient evidence on the malignant transformation potential of chronic hyperplastic candidiasis and syphilitic glossitis, which were therefore excluded from the PMOD list.

**Keywords:** Potentially malignant oral disorders, premalignant lesions, and premalignant conditions.

## INTRODUÇÃO

O câncer oral é um importante problema de saúde pública e, mundialmente, em 2020, foram estimados cerca de 530 mil novos casos.<sup>1</sup> No Brasil, estimou-se para cada ano do triênio 2023-2025, 15.100 novos casos, com 10.900 casos para os homens e 4.200 novos casos para as mulheres.<sup>1</sup> Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer oral ocupa o oitavo lugar entre os tipos de câncer mais frequentes.<sup>1</sup> O carcinoma de células escamosas (CCE) representa aproximadamente 90% das neoplasias malignas da boca,<sup>2-5</sup> sendo a maioria dos casos precedidos por desordens orais potencialmente malignas (DOPM).<sup>3</sup>

Ao longo dos anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou várias reuniões para discutir conceitos, terminologias, classificações, história natural, aspectos histopatológicos, marcadores moleculares e analisar criticamente a evolução do conhecimento e prática relativa ao diagnóstico e manejo das lesões que hoje são denominadas de DOPM.

A primeira edição da classificação dos tumores de cabeça e pescoço da OMS foi publicada em 1971.<sup>6</sup> Essa classificação foi atualizada nos anos de 1997,<sup>7</sup> 2005,<sup>8</sup> 2017<sup>9</sup> e, recentemente, 2022,<sup>10</sup> em uma edição online.

A OMS, em 1978, em um *workshop*,<sup>11</sup> definiu a lesão pré-cancerosa como um tecido benigno morfológicamente alterado que apresenta um risco maior do que o normal de transformação maligna e a condição pré-cancerosa como doença ou hábito que não necessariamente altera a aparência clínica do tecido, mas está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de uma lesão pré-cancerosa ou de câncer.<sup>11</sup> Em 1997, a OMS manteve os termos “lesão pré-cancerosa” e “condição pré-cancerosa” e suas respectivas definições.

Em 2005, a OMS propôs o termo “lesões epiteliais precursoras”, sendo definidas como apresentações clínicas que podem ter um potencial de malignização, passando, portanto, o conceito da necessidade de mais de uma etapa para o desenvolvimento do câncer.<sup>8</sup> Nesta classificação, o termo “condições pré-cancerosas” foi mantido.<sup>8</sup>

Em 2007, em um *workshop*, a OMS propôs que o termo “pré-câncer ou pré-malignidade” fosse substituído por “DOPM”, uma vez que nem todas desordens progridem ao longo do tempo para a malignidade e que a taxa de transformação maligna para algumas condições é considerada baixa.<sup>12</sup>

Em 2017, o novo termo DOPM foi estabelecido pela OMS e as lesões e condições, separadas nas classificações anteriores, foram agrupadas sob esta nova nomenclatura, sendo definidas como apresentações clínicas que carregam um risco maior para desenvolver câncer na mucosa oral, seja em uma lesão clinicamente definida como precursora ou em mucosa clinicamente normal.<sup>13</sup> Em 2020, em um *workshop* organizado pela OMS, fizeram novas recomendações de modificações que foram publicadas na edição mais recente, em 2022 (Figura 1).<sup>10,14</sup>

Com base no exposto, e considerando a alta incidência de casos de câncer oral no Brasil, é crucial que os profissionais da saúde, sobretudo os cirurgiões-dentistas, compreendam os fatores de risco, os aspectos clínicos e o comportamento biológico das DOPM, ajudando a garantir um diagnóstico precoce, minimizar os riscos de morbidade e mortalidade, reduzir os custos do tratamento, melhorar o plano de tratamento e o prognóstico dos pacientes com câncer oral. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre as lesões classificadas como DOPM de acordo com 5ª edição da classificação dos tumores de cabeça e pescoço da OMS.

**Figura 1** – Classificação da Organização Mundial da Saúde para a classificação dos tumores de cabeça e pescoço de acordo com os anos

<b>Lesões e condições pré-cancerosas (OMS 1978)</b>	<b>Lesões com potencial de malignização ou lesões epiteliais precursoras (OMS 2005)</b>	<b>Desordens orais potencialmente malignas (OMS 2007)</b>
<u>Lesões pré-cancerosas</u> Leucoplasia Eritroplasia Lesões no palato relacionado ao fumo invertido  <u>Condições pré-cancerosas</u> Fibrose submucosa oral Queilite actínica Líquen plano oral Lúpus eritematoso discoide	Leucoplasia Leucoplasia verrucosa proliferativa Eritroplasia Queilite actínica Fibrose submucosa oral Líquen plano oral Atrofia por deficiência de ferro	Leucoplasia Queilite actínica Eritroplasia Líquen plano oral Fibrose submucosa oral Lesões no palato relacionado ao fumo invertido Lúpus eritematoso discoide Desordens hereditárias

Desordens potencialmente malignas (OMS 2017)	Desordens orais potencialmente malignas (OMS 2022)
<p>Leucoplasia  Leucoeritroplasia  Eritroplasia  Fibrose submucosa oral  Disceratose congênita  Ceratose do tabaco sem fumaça  Lesões do palato relacionado com o fumo invertido  Candidíase crônica  Líquen plano oral  Lupus Eritematoso discoide  Glossite sífilítica  Queilite actínica (para o vermelhão de lábio)</p>	<p>Leucoplasia  Leucoplasia verrucosa proliferativa  Eritroplasia  Fibrose submucosa oral  Lesões no palato relacionado ao fumo invertido  Lesões liquenoides orais  Líquen plano oral  Ceratose do tabaco sem fumaça  Doença do enxerto versus hospedeiro  Lúpus eritematoso discoide</p> <p><u>Síndromes de câncer familiar</u></p> <p>Anemia de Fanconi  Xeroderma pigmentoso  Síndrome de Li Fraumeni  Síndrome de Bloom  Ataxia telangiectasia  Síndrome de Cowden</p>

## METODOLOGIA

Foi utilizada a base de dados PubMed para a busca bibliográfica, sendo utilizados os seguintes termos: “*Potentiallymalignant oral disorders*”, “*pre-malignant lesions*”, “*pre-malignant condition*”, “*leukoplakia*”, “*proliferative verrucous leukoplakia*”, “*erythroplakia*”, “*oral submucous fibrosis*”, “*palatal lesions associated with reverse smoking*”, “*oral lichen planus*”, “*discoid lúpus erythematosus*”, “*leukoerythroplakia*”, “*erythroleukoplakia*”, “*smokeless Tobacco keratosis*”, “*oral lichenoid lesion*”, and “*graft versus host disease*”, “*dyskeratosis congênita*”, “*Fanconi anemia*”, “*xeroderma pigmentosum*”, “*Li Fraumeni syndrome*”, “*Bloom’s syndrome*”, “*ataxia telangiectasia*” and “*Cowden syndrome*”.

Não foi estabelecido um intervalo temporal com o intuito de se obter o maior número de publicações possíveis, desde que as mesmas se encontrassem em inglês. Foram

incluídos estudos de caso, revisões da literatura e ensaios clínicos que foram exportados para o gerenciador de referências bibliográficas Zotero® (Versão 6.0.19) para que fossem selecionadas, através da leitura dos títulos e resumos, de acordo com a relação ou não com o tema do estudo. Foram excluídas as publicações duplicadas e estudos com dados incompletos. Para ampliar o escopo desta revisão, foram incluídos os livros referência em patologia oral e maxilofacial e os livros da OMS. Por se tratar de uma revisão de literatura, o estudo não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para este trabalho foram utilizados 100 artigos científicos e foram incluídos 16 livros de referência em patologia oral e maxilofacial e os livros da OMS que abordam o tema proposto.

Na 5ª edição da classificação dos tumores de cabeça e pescoço da OMS, as maiores modificações foram a inclusão das LLO e das manifestações orais da DEVH na lista de DOPM, devido a um aumento do risco de câncer oral em pacientes com essas lesões.<sup>17</sup>

Além da disceratose congênita, que já havia sido incluída na edição de 2017,<sup>13</sup> foram incluídas outras síndromes de câncer familiar, como anemia de Fanconi, xeroderma pigmentoso (citado anteriormente em 2005<sup>8</sup>), síndrome de Li Fraumeni, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia e síndrome de Cowden.

Em contrapartida, por não existirem, até o momento, evidências suficientes sobre o potencial maligno da candidíase hiperplásica crônica e da glossite sífilítica, essas lesões foram excluídas desta classificação.<sup>14</sup> Com relação à glossite sífilítica, acredita-se que o seu potencial de malignidade possa estar mais relacionado ao uso do arsênico e outros metais pesados que, no passado, eram utilizados em seu tratamento, do que de fato pelo *Treponema pallidum*.

Apesar de a queilite actínica duplicar o risco de o paciente desenvolver CCE no lábio,<sup>18</sup> a OMS não a incluiu, nesta última edição, com a justificativa de apenas terem sido incluídas lesões intraorais.<sup>17</sup>

A prevalência das DOPM parece variar muito de acordo com diferentes regiões geográficas.<sup>19-21</sup> Recentemente, estudos mostraram uma prevalência mundial que varia de 0,9 a 22,2%, sendo maior em populações asiática (especialmente na Índia) e sul-americana/caribenha.<sup>19,20,20-26</sup> O sexo masculino geralmente é o mais acometido, e a idade avançada está associada a um risco aumentado de desenvolver câncer oral.<sup>17</sup> Leucoplasia, líquen plano oral (LPO) e LLO estão entre as mais comuns DOPM.<sup>8,20,27,28</sup> Os sítios orais mais acometidos são língua (18,1%) e mucosa jugal (16,9%).<sup>28</sup>

Os estudos também apontam que de 1 a 18% das DOPM sofrerão transformação em CCE.<sup>29,30</sup> A taxa geral de transformação maligna das DOPM é de aproximadamente 8%, variando em cada DOPM.<sup>28</sup> O risco de transformação maligna tende a ser maior em pacientes do sexo feminino e em pacientes com hábitos como mastigação de noz de areca e histórico de tabagismo.<sup>31,32</sup> A tabela 1 resume as principais características das DOPM classificadas de acordo com a OMS de 2022.

**Tabela 1 – Características das DOPM encontradas na literatura científica.**

DOPM	Epidemiologia	Sexo/Idade	Fator de risco	Características Clínica	Transformação maligna
<b>Leucoplasia</b>	2 a 4%	Homens de meia idade	Tabagismo e etilismo	Placa ou mancha branca, não destacável localizadas frequentemente em mucosa jugal e gengiva	1 a 28%
<b>Leucoplasia verrucosa proliferativa</b>	Incerta	Mulheres de meia idade	Incerto	Múltiplas placas brancas com crescimento persistente, eventualmente, exibindo áreas exofíticas e verrucosas frequentes localizadas em gengiva, mucosa jugal e língua	55,5 a 100%
<b>Eritroplasia</b>	0,02 a 0,83%	Homens de 60 e 70 anos	Tabagismo e etilismo	Placa ou mácula de coloração vermelha frequentemente no palato mole, ventre de língua e assoalho de boca	14 a 50%
<b>Fibrose submucosa oral</b>	1,29%	Adultos jovens	Mastigação da noz de areca e suas misturas	Mancha, palidez e uma rigidez progressiva dos tecidos subepiteliais localizada preferencialmente em mucosa jugal, região retromolar e o palato mole	8%
<b>Lesões no palato relacionado ao fumo invertido</b>	0,9%	Mulheres após os 30 anos	Fumo invertido	Manchas ou placas vermelhas, brancas ou mistas. Podem exibir espessamento na mucosa, fissuras, pigmentações marrom-amareladas e despigmentações, nódulos, eritema, excrescências ao redor dos orifícios das glândulas da mucosa palatina e ulcerações	1,9 a 13%
<b>Lesões líquenoides orais</b>	Incerta	Incerta	Reação medicamentosa, materiais restauradores, alergias alimentares e idiopática	Padrões reticular, papular, atrófico, erosivo/ulcerado e placa geralmente unilaterais. Quando associadas com materiais odontológicos, acomete regiões da mucosa em contato direto com as restaurações, como mucosa jugal e borda lateral de língua.	2,1 a 72%.
<b>Líquen plano oral</b>	0,5 a 3%	Mulheres na faixa de 30 a 60 anos	Natureza idiopática	Lesões multifocais com distribuição simétrica, apresentando áreas brancas e vermelhas exibindo um ou mais dos padrões reticular/papular, atrófico/eritematoso, ulcerado/erosado, placa e bolhoso	0,4% a 12,5%

<b>Ceratose do tabaco sem fumaça</b>	60% dos usuários de tabaco sem fumaça	Homens Adultos jovens e com mais de 60 anos	Tabaco para mascar, rapé úmido e rapé seco	Placa branca a cinza de superfície delgada a espessa. Ocasionalmente, leve eritema periférico pode estar presente. À palpação, a lesão se apresenta macia e aveludada e o ato de esticar as mucosas com frequência induz uma "bolsa", conhecida como "bolsa de rapé" ou "bolsa de tabaco". Outras alterações locais mais comuns são: recessão gengival e perda óssea periodontal	Incerta
<b>Doença do enxerto versus hospedeiro</b>	30 a 80%	Incerta	Transplante alogênico	Manifestações reticulares, ulcerações e atrofia da mucosa	Incerta
<b>Lúpus eritematoso discoide</b>	Incerta	Mulheres negras na meia idade	Incerto	Área central eritematosa, ulcerada ou atrófica, circundada por estrias brancas e finas	5%

## Leucoplasia

Apesar de a definição de leucoplasia ser muito criticada por especialistas, por não trazer características específicas da lesão, sendo, portanto, um diagnóstico de exclusão, ela sofreu poucas modificações ao longo dos anos. Em 1877, a leucoplasia oral foi descrita, pela primeira vez, por Erno Schimmer, como uma lesão de coloração branca localizada em língua, que, provavelmente, estava associada à glossite sífilítica.<sup>33</sup> Em 1978, a OMS propôs sua primeira definição, descrevendo-a como uma placa ou mancha branca, não destacável, que não pode ser caracterizada, clínica e patologicamente, como nenhuma outra lesão.<sup>11</sup> Em 1984, durante a Primeira Conferência Internacional sobre leucoplasia oral, em Malmo, na Suécia, foi proposto um complemento à sua definição de 1978 que, excetuando-se o tabaco, nenhum agente físico ou químico estaria associado ao seu desenvolvimento.<sup>34</sup> Em seguida, em 1996, no Simpósio Internacional de Uppsala, na Suécia, foi descrita como doença predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada por nenhuma outra doença definida.<sup>34</sup> No ano seguinte, em 1997, a OMS manteve a descrição feita na Suécia modificando apenas o termo "doença" da definição anterior para "lesão".<sup>7</sup> Em 2007, a leucoplasia foi definida como uma placa branca de malignização possível após excluídas daquelas que não transportam tal risco.<sup>34</sup> Em 2017, a leucoplasia foi descrita como sendo uma placa ou mancha branca, não destacável, que não pode ser caracterizada, clínica e patologicamente, como nenhuma outra lesão.<sup>13</sup>

A prevalência global da leucoplasia varia na literatura de 2 a 4%, considerada a mais comum das DOPM.<sup>13</sup> Acomete, preferencialmente, homens de meia idade, tabagistas e etilistas.<sup>35</sup> Aproximadamente, 70% das leucoplasias orais são encontradas em mucosa



jugal e gengiva.<sup>15</sup> No entanto, as regiões mais propensas a apresentarem alterações displásicas ou CCE, no exame histopatológico, incluem borda lateral de língua, assoalho de boca e vermelhão do lábio.<sup>36</sup>

Clinicamente, a leucoplasia surge como uma placa branca, levemente elevada ou branco-acinzentada, que pode parecer um tanto translúcida, por vezes, enrugada ou fissurada e tipicamente plana.<sup>15</sup> Esta lesão, geralmente, apresenta bordas bem demarcadas, porém, podem evoluir lentamente com limites mal definidos à mucosa normal adjacente.<sup>15</sup> Com o tempo, as lesões podem se tornar mais espessas e extensas.<sup>37</sup> Segundo Neville *et al.*,<sup>18</sup> de acordo com aspecto clínico apresentado, as leucoplasias podem ser classificadas em: delgada ou branda, espessa, nodular ou granular, verruciforme ou verrucosa e salpicada ou eritroleucoplasia.<sup>18</sup>

A leucoplasia delgada ou branda pode desaparecer ou manter o aspecto inicial para os tabagistas que reduzem seus hábitos e, raramente, demonstra, microscopicamente, alterações displásicas.<sup>15</sup> A mucosa afetada pode ficar mais espessa, exibindo fissuras mais profundas e em maior quantidade.<sup>15</sup> Nesse estágio, a lesão será denominada como leucoplasia espessa.<sup>15</sup> Algumas lesões com estas características regredem ou desaparecem; outras podem desenvolver irregularidades maiores em suas superfícies e são, então, chamadas leucoplasia nodular ou granular.<sup>15</sup>

Quando são observadas projeções em suas superfícies, são denominadas leucoplasia verruciforme ou verrucosa e quando as lesões apresentarem áreas brancas e áreas vermelhas, a denominação leucoeritroplasia ou leucoplasia salpicada é utilizada.<sup>15</sup>

Dependendo da quantidade desses aspectos clínicos descritos anteriormente, em uma mesma lesão, as leucoplasias são classificadas em homogêneas e não homogêneas (heterogêneas).<sup>7</sup> Embora o tipo clínico mais comum da leucoplasia seja do tipo homogêneo, as lesões não homogêneas estão relacionadas com um maior risco de transformação maligna.<sup>38,39</sup>

A leucoplasia é um termo clínico e não apresenta uma alteração histopatológica específica.<sup>13</sup> Portanto, para que se determine o diagnóstico é necessário que seja realizada a biópsia para o exame microscópico e assim sejam excluídas outras hipóteses diagnósticas que se apresentam como placas brancas orais, bem como para verificar a presença e grau de displasia epitelial.<sup>13</sup>

Embora a leucoplasia seja considerada uma DOPM, o uso do termo clínico não confirma as características histopatológicas de displasia epitelial.<sup>15</sup> Ao exame histopatológico, as leucoplasias podem apresentar hiperqueratinização, acantose e, frequentemente, infiltrado inflamatório crônico no tecido conjuntivo subjacente.<sup>7</sup> Displasia

epitelial, carcinoma in situ ou CCE francamente invasivo podem ou não estar presentes,<sup>7</sup> sendo encontrados em uma frequência de 5 a 26% das amostras de biópsias de leucoplasias.<sup>15</sup>

A leucoplasia homogênea espessa sofre transformação maligna em 1% a 7% dos casos.<sup>40</sup> Uma vez que a superfície se torna granular ou verruciforme, o potencial de transformação maligna pode variar de 4% a 15%.<sup>40</sup> Um estudo realizado por Bánóczy<sup>41</sup> mostrou que a taxa de transformação maligna para lesões verrucosas foi de 4,6% e para leucoeritroplasia foi de 28%.<sup>41</sup>

Uma forma especial, incomum e agressiva da leucoplasia, de grande risco de transformação maligna, é a LVP.<sup>13,15,36</sup> Tem uma forte predileção pelo sexo feminino, em uma razão de 4:1 mulher-homem, com uma média de idade de 62 anos e com mínima associação com o uso do tabaco.<sup>13,15,36</sup>

Clinicamente, a lesão é caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplas placas brancas com projeções na superfície.<sup>15</sup> Estas placas brancas tendem a se disseminar, tornando-se extensas e irregulares, espalhando-se vagarosamente, em um crescimento persistente, eventualmente, exibindo áreas exofíticas e verrucosas.<sup>42</sup> As localizações mais frequentes são gengiva, mucosa jugal e língua, em ordem decrescente de predileção.<sup>36</sup>

A LVP pode apresentar, ao exame histopatológico, acantose e hiperqueratose, com um infiltrado linfocítico em banda, subjacente à membrana basal, podendo ter um padrão liquenoide, em estágios iniciais, apresentando degeneração hidrópica da camada basal, células apoptóticas e corpúsculos de Civatte.<sup>43</sup> Desta forma, em estágios iniciais, pode ser diagnosticada, equivocadamente como LPO, sendo necessário a correlação clínica com o desenvolvimento de múltiplas lesões e crescimento progressivo para o diagnóstico definitivo.<sup>13</sup> Seu potencial de malignização é alto e varia na literatura de 55,5 a 100%.<sup>44,45</sup>

O tratamento da leucoplasia é guiado pelo diagnóstico histopatológico e quando a leucoplasia exibe displasia epitelial moderada ou intensa devem, se possível, ser removidas completamente. O tratamento da leucoplasia demonstrando displasia leve é guiado pelo tamanho da lesão e a resposta aos tratamentos mais conservadores, como cessar o hábito de fumar.<sup>15</sup>

A LVP parece ser resistente a muitas tentativas de terapia. Modalidades como cirurgia, ablação a laser, terapia fotodinâmica, uso de retinoides, radioterapia e quimioterapia não são eficazes na redução de recidivas e transformação maligna.<sup>44</sup> De uma forma geral, é sugerido longo período de acompanhamento para as leucoplasias.<sup>15</sup>

## **Eritroplasia**

O termo “eritroplasia” foi inicialmente descrito pelo médico francês Louis Queyrat, em 1911, para descrever uma lesão vermelha presente na glândula do pênis.<sup>46</sup> Posteriormente, esse termo foi aplicado para descrever lesões vermelhas em outras partes do corpo, incluindo na mucosa oral. De maneira análoga à leucoplasia, em 1978, a OMS definiu a eritroplasia como uma placa vermelha que não pode ser diagnosticada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra lesão.<sup>11</sup> Em 2007, a OMS complementou a definição como sendo uma mancha vermelha que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença definível.<sup>34</sup> E em 2020, a OMS acrescentou que outras condições inflamatórias com aparência clínica vermelha devem ser excluídas antes de se chegar ao diagnóstico de eritroplasia.<sup>47</sup>

Geralmente, a eritroplasia é assintomática e acomete, preferencialmente, homens entre a sexta e a sétima décadas de vida e tem como localização mais frequente o palato mole, podendo acometer ventre de língua e assoalho de boca.<sup>38</sup> Clinicamente, a eritroplasia se apresenta como uma placa ou mácula de coloração vermelha.<sup>48</sup>

O diagnóstico da eritroplasia é feito através do aspecto clínico, associado à biópsia e ao exame microscópico.<sup>49</sup> Nas eritroplasias, o epitélio perde a produção de ceratina, frequentemente, se apresentando atrófico e o tecido conjuntivo subjacente, normalmente, demonstra infiltrado inflamatório crônico.<sup>49</sup>

Apesar de rara, com uma prevalência em torno de 0,02 e 0,83%, a eritroplasia apresenta uma das maiores taxas de transformação maligna entre todas as DOPM<sup>13</sup> e em aproximadamente 90% das biópsias realizadas, um diagnóstico histopatológico de displasia severa, carcinoma in situ ou CCE superficialmente invasivo é realizado.<sup>15,50</sup> O tratamento é guiado pelo diagnóstico histopatológico. Quando apresenta displasia moderada ou intensa, recomenda-se a excisão completa e exame microscópico para descartar carcinoma invasivo. Recorrência e envolvimento multifocal são comuns. Dessa forma, é sugerido longo período de acompanhamento.<sup>15</sup>

### **Fibrose submucosa**

A fibrose submucosa oral é uma doença crônica, insidiosa, que produz cicatrizes e fibrose tecidual, resultando em limitação progressiva da abertura de boca, que é uma característica marcante da doença.<sup>20</sup>

A doença apresenta uma prevalência de 1,29%, acomete, preferencialmente, pacientes adultos jovens, asiáticos e é causada, principalmente, pela mastigação da noz de areca e suas misturas.<sup>51</sup> A noz de areca promove a fibrose oral pela perturbação do metabolismo do colágeno: os alcaloides aumentam a produção de colágeno, enquanto os

flavonoides reduzem a sua degradação.<sup>52</sup> O tabaco como ingrediente não é um fator causal para fibrose submucosa oral, mas é responsável por uma maior ocorrência devido ao aumento do vício.<sup>53</sup>

Clinicamente, podem ocorrer manchas, palidez e uma rigidez progressiva dos tecidos subepiteliais.<sup>54</sup> As localizações preferenciais são a mucosa jugal, a região retromolar e o palato mole.<sup>55</sup> Os sintomas mais relatados incluem: trismo, xerostomia, dor, distúrbios do paladar, sensação de ardência bucal, distorção da úvula e disfagia.<sup>51</sup>

Inicialmente, ao exame histopatológico, o epitélio é hiperplásico e, posteriormente, progride para atrofia acentuada com perda das projeções epiteliais.<sup>17</sup> Além disso, a fibrose submucosa oral é caracterizada pelo depósito submucoso do tecido conjuntivo colagenoso, extremamente denso e avascular.<sup>55</sup> A taxa de transformação maligna de 8% em 17 anos tem sido estabelecida para os usuários de noz de areca na Índia.<sup>15</sup>

Em geral, as pessoas com fibrose oral submucosa são pelo menos 19 vezes mais propensas a desenvolver câncer bucal do que pessoas sem a doença.<sup>15</sup> Pacientes diagnosticados com o quadro leve da doença podem ser tratados com corticosteroides intralesionais.<sup>56</sup> Injeções de dexametasona, triancinolona acetona, hialuronidase e quimiotripsina foram eficazes em poucos estudos.<sup>56</sup> Nos casos mais avançados da doença, separação cirúrgica ou a excisão dos feixes fibrosos são necessários para melhorar a abertura de boca e a mobilidade.<sup>56</sup>

### **Lesões no palato relacionado ao fumo invertido**

O hábito de fumar de forma reversa é uma característica específica e peculiar de grupos com poucos recursos econômicos, acometendo, preferencialmente, mulheres após a terceira década de vida.<sup>57</sup>

Em alguns países como a Índia, Panamá, Venezuela e Colômbia, os cigarros e charutos são feitos à mão e fumados mantendo a ponta acesa no interior da boca.<sup>15</sup> O cigarro é preso entre os dentes e os lábios e o vácuo causado mantém o cigarro aceso, o que aumenta o tempo de consumo de dois para dezoito minutos.<sup>57</sup> A temperatura interna mais alta do cigarro pode atingir 760°C e o ar intraoral pode ser aquecido a 120°C.<sup>57</sup>

A doença apresenta uma prevalência de 0,9% e, clinicamente, as lesões podem se apresentar vermelhas, brancas ou mistas. Podem exibir espessamento na mucosa, fissuras, pigmentações marrom-amareladas e despigmentações, nódulos, eritema, excrescências ao redor dos orifícios das glândulas da mucosa palatina e ulcerações.<sup>47,57,58</sup>

A combinação de carcinógenos do tabaco e calor é consideravelmente intensificada no hábito do fumo invertido, o que aumenta de forma significativa o risco de transformação

maligna.<sup>59</sup> Histologicamente, essas lesões apresentam, no epitélio de revestimento, espirais de hiperqueratose em forma de “Chevron” ou “árvore de natal”, levando à uma aparência ondulada na camada de paracarina. Além disso, observam-se microabscessos, pigmentação melânica nas células da camada basal e displasia epitelial. No tecido conjuntivo, podem ser observadas células inflamatórias crônicas.<sup>57</sup> A prevalência de displasia epitelial é de 83% e potencial de transformação maligna varia de 1,9 a 13% em indivíduos usuários de fumo invertido.<sup>60</sup>

### **Lesões liquenoides orais**

O termo “reação liquenoide” foi introduzido inicialmente pela dermatologia há quase meio século para definir uma série de doenças inflamatórias da pele.<sup>61</sup> Essas lesões acometem, comumente, a mucosa oral e, por anos, termos diferentes foram atribuídos a elas, como reação liquenoide oral e mucosite liquenoide oral.<sup>62</sup> Entretanto, o termo mais utilizado, atualmente, é LLO.<sup>63</sup>

As LLO podem ser classificadas em LLO por reação medicamentosa quando a etiologia está relacionada a drogas químicas variadas; LLO por hipersensibilidade de contato, quando se relaciona com materiais odontológicos e alergias alimentares; e LLO assimétrica (lesão que não se enquadra nos critérios clínicos para LPO por ser assimétrica ou, muitas vezes, única).<sup>47</sup>

Clinicamente, as lesões de LLO são semelhantes ao LPO e os padrões reticular, papular, atrófico, erosivo/ulcerado e placa podem ser observados com ou sem a presença de lesões cutâneas, entretanto, diferentemente do LPO, lesões unilaterais são frequentes.<sup>62</sup> Quando associadas com materiais odontológicos, acomete regiões da mucosa em contato direto com as restaurações, como mucosa jugal e borda lateral de língua.<sup>62</sup>

Os aspectos histopatológicos podem apresentar semelhanças com o LPO, entretanto, seu infiltrado inflamatório subepitelial contém linfócitos, associados a eosinófilos e/ou plasmócitos, podendo ser mais difuso e se estender mais profundamente que no LPO, ou ainda, ser perivascular.<sup>64</sup> No entanto, os achados microscópicos são geralmente inespecíficos e, informações clínicas, incluindo uma associação temporal com o uso de qualquer medicamento sistêmico, restaurações odontológicas e alergias alimentares e demonstração da relação causa e efeito, ainda são necessárias para estabelecer o diagnóstico de LLO.<sup>62</sup>

O potencial de malignização tem variado na literatura de 2,1 a 72%.<sup>65-69</sup> Após a remoção do material restaurador e a descontinuidade do uso dos medicamentos e de

aromatizantes, geralmente, as lesões desaparecem, podendo ter uma remissão completa ou parcial, que muitas vezes é utilizada como um método diagnóstico.<sup>62</sup>

### **Líquen plano oral**

O líquen plano é uma desordem inflamatória mucocutânea, cujos mecanismos que levam sua desregulação imunológica são pouco compreendidos.<sup>70</sup> Vários fatores foram propostos para o desenvolvimento do líquen plano, entretanto, está em discussão a existência de um antígeno capaz de alterar os sítios específicos dos ceratinócitos basais, tornando-os alvo da imunidade mediada por células.<sup>71</sup>

O LPO é uma variante relativamente comum na mucosa, que apresenta prevalência estimada de 0,5 a 3%.<sup>72</sup> Frequentemente, acomete mulheres na faixa de 30 a 60 anos de idade e os sítios mais afetados são: mucosa jugal, gengiva e língua.<sup>73,74</sup> A doença geralmente se inicia na mucosa oral, podendo manifestar-se, posteriormente, na pele.<sup>75</sup> Cerca de 40% dos pacientes com líquen plano cutâneo apresentam lesões orais.<sup>76</sup>

De acordo com a Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial (AAPOM)<sup>62</sup> as características clínicas incluem lesões multifocais com distribuição simétrica, apresentando áreas brancas e vermelhas exibindo um ou mais dos padrões reticular/papular, atrófico/eritematoso, ulcerado/erosado, placa e bolhoso. Suas manifestações, tipicamente, persistem por anos, alternando entre períodos de latência e de exacerbação.<sup>77</sup> Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam sintomas, que podem ter intensidades variáveis, sendo os mais comuns, sensibilidade, queimação e dor.<sup>78</sup> Os quadros sintomáticos, geralmente, estão associados com os padrões eritematoso e ulcerado.<sup>79</sup>

O diagnóstico do LPO é definido através de correlação clínico-patológica.<sup>78</sup> E os critérios histopatológicos, segundo a AAPOM,<sup>62</sup> incluem: infiltrado linfocitário, em faixa ou irregular confinado à interface epitélio-lâmina própria; degeneração liquefativa (hidrópica) das células basais; exocitose de linfócitos; ausência de displasia epitelial; e ausência de arquitetura verrucosa.

Existe grande controvérsia se de fato o LPO deva ser considerado uma DOPM. Enquanto a AAPOM<sup>62</sup> incluiu em seus critérios para o diagnóstico do LPO a ausência de displasia epitelial, a OMS a considera como uma DOPM, sendo o padrão erosivo o de maior potencial para transformação maligna.<sup>9</sup>

O percentual de transformação do LPO varia entre os estudos de 0,4% a 12,5% e os pacientes com diagnóstico de LPO apresentam 4,8 vezes mais chances de desenvolverem CCE.<sup>80,81</sup> O tratamento é baseado no alívio dos sintomas e orientação do paciente quanto

à natureza crônica e dinâmica da doença.<sup>82</sup> Diferentes tipos de terapias, dentre elas, estão: medicamentosa (tópica e sistêmica) com corticosteroides, imunomoduladores inibidores de calcineurina, retinoides, fotoquimioterapia e medicamentos fitoterápicos, fototerapia, luz ultravioleta, laser de alta potência e crioterapia.

### **Ceratose do tabaco sem fumaça**

O tabaco sem fumaça, além de representar um grande perigo à saúde geral, pode resultar em alterações clínicas orais.<sup>83</sup> A ceratose do tabaco sem fumaça, também denominado bolsa de rapé, lesão do usuário de rapé, entre outros, é uma alteração ceratótica que ocorre no local de contato do tabaco.<sup>84</sup> Os três principais tipos de tabaco sem fumaça incluem o tabaco para mascar, o rapé úmido e o rapé seco.<sup>84</sup>

Clinicamente, a placa branca característica pode se apresentar de diversas formas, variando de acordo com quantidade e frequência do tabaco utilizado.<sup>84</sup> Lesões iniciais tendem a variar do branco ao cinza e apresentam superfície delgada.<sup>83</sup> Em casos mais avançados é observada uma placa branca espessa.<sup>83</sup> Ocasionalmente, leve eritema periférico pode estar presente.<sup>18</sup> À palpação, a lesão se apresenta macia e aveludada e o ato de esticar as mucosas com frequência induz uma “bolsa”, conhecida como “bolsa de rapé” ou “bolsa de tabaco”.<sup>18</sup> Outras alterações locais mais comuns são: recessão gengival e perda óssea periodontal.<sup>84</sup>

Embora os achados histopatológicos não sejam únicos, possuem características específicas.<sup>83</sup> O epitélio escamoso é hiperqueratinizado, acantótico e as células da camada espinhosa podem estar com ou sem vacuolização intracelular ou “edema”.<sup>18,83</sup> Projeções em espiral, conhecidas como “Chevron”, na camada de paraceratina podem ser observadas levando à uma aparência ondulada.<sup>83</sup> Aumento de vascularização subepitelial e vasos congestos podem ser observados.<sup>18,83</sup> Além disso, em alguns casos, uma deposição de material eosinofílico e amorfo é relatado em tecido conjuntivo e glândulas salivares.<sup>18,83</sup> Na maioria das ceratoses do tabaco sem fumaça, nenhuma displasia epitelial é identificada, embora os núcleos da camada basal possam ser hiper cromáticos. Quando presente, a displasia, normalmente, é leve.<sup>18,83</sup>

O risco de transformação maligna depende do tipo de tabaco, com menor risco ao tabaco de mascar e rapé úmido e maior risco com o rapé seco,<sup>15</sup> com o risco relativo do desenvolvimento de CCE orais variando de menos de 2 a 26.<sup>18</sup> O tratamento depende do diagnóstico histopatológico. Ceratose do tabaco sem fumaça exige monitorização contínua e a cessação do uso de tabaco deve ser incentivada.<sup>15</sup>

## **Doença enxerto versus hospedeiro**

A DEVH é uma complicação importante em pacientes que recebem transplantes de células hematopoiéticas, sendo observada em 30 a 80% dos pacientes que receberam transplante halogênico.<sup>62</sup>

Ela se inicia em cerca de 6 meses após o transplante.<sup>62</sup> Suas lesões podem ser classificadas em agudas ou crônicas e envolver os tecidos cutâneo, ocular, hepático, respiratório e gastrointestinal. As lesões da região orofacial se apresentam como três padrões que podem coexistir: LLO, incluindo manifestações reticulares, ulcerações e atrofia da mucosa; disfunção da glândula salivar com hipossalivação e persistentes sintomas de boca seca; e fibrose orofacial com abertura restrita da boca.

Microscopicamente, observa-se degeneração hidrópica da camada basal do epitélio, corpúsculos de Civatte e o infiltrado inflamatório subepitelial em forma de faixa, geralmente, não é tão intenso quanto no LPO, podendo conter plasmócitos e eosinófilos.<sup>62</sup> O diagnóstico deve ser baseado na história prévia, juntamente com os achados microscópicos.<sup>62</sup> É importante considerar o desenvolvimento de displasia e malignidade, especialmente em pacientes com doença crônica de longa data.<sup>64</sup>

O risco de desenvolvimento de câncer oral em pacientes com DEVH é de 2,9 vezes maior que na população geral.<sup>85</sup> A principal conduta com a DEVH é reduzir ou prevenir a sua ocorrência, com o uso de testes teciduais de histocompatibilidade e uso de terapia profilática com drogas imunomoduladoras e imunossupressores, como a prednisona combinada com a ciclosporina ou com o tacrolimo.<sup>15</sup> Caso a DEVH se desenvolva, o tratamento consiste no uso de imunomoduladores, imunossupressores e luz ultravioleta.<sup>15</sup>

## **Lúpus eritematoso discoide**

Lúpus eritematoso é uma doença imunomediada causada por uma associação de fatores genéticos e ambientais, apresentando maior incidência em mulheres negras de meia idade.<sup>86</sup> Três subtipos de lúpus eritematoso podem ser relatados: lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso cutâneo subagudo e lúpus eritematoso crônico.<sup>87</sup> Sendo a última variante, também denominada lúpus eritematoso discoide, considerada uma DOPM.<sup>87</sup> Comumente o lúpus eritematoso discoide apresenta lesões limitadas à superfície da pele ou das mucosas, com poucos ou nenhum sinal e sintoma sistêmico.<sup>87</sup> Afeta, tipicamente, áreas mais expostas ao sol, especialmente na região de cabeça e pescoço e, ocasionalmente, encontra-se uma placa vermelha simétrica com a forma de "asa de borboleta", localizada na região malar e no dorso nasal.<sup>87,88</sup>

Embora o lúpus eritematoso discoide seja principalmente uma doença



dermatológica, as manifestações orais ocorrem em cerca de 20% dos pacientes.<sup>89</sup> Tais lesões consistem em área central eritematosa, ulcerada ou atrófica, circundada por estrias brancas e finas, semelhante às manifestações do LPO erosivo.<sup>87</sup> As regiões mais acometidas são a mucosa jugal, o palato e o lábio, sendo as lesões que acometem o lábio inferior, as mais associadas à transformação maligna.<sup>87</sup>

Ao exame histopatológico, as lesões orais demonstram hiperqueratose, alternando atrofia e espessamento da camada de células espinhosas, degeneração das células da camada basal e um infiltrado linfocitário que pode ser subepitelial, difuso ou perivascular.<sup>89</sup> Além disso, a displasia epitelial também pode ser encontrada.<sup>90</sup> Apesar de apresentar características mais específicas, inicialmente, tais achados podem ser confundidos com o LPO, sendo necessário estudos imunológicos, além das associações clínicas e microscópicas para um diagnóstico.<sup>89</sup>

A transformação maligna é extremamente rara,<sup>91</sup> sendo observada em 5% dos pacientes.<sup>18</sup> Os pacientes com o diagnóstico na fase ativa da doença, devem ser tratados com corticosteroides tópicos para o controle, bem como permanecer acompanhando as lesões de boca após a biópsia inicial, visto que essa lesão é considerada uma DOPM.<sup>92</sup>

### **Anemia de Fanconi**

A anemia de Fanconi é uma doença genética autossômica recessiva rara classificada como uma síndrome hereditária de falência da medula óssea.<sup>93</sup> Está relacionada com mutações em um dos 23 genes de reparo da via de Fanconi, causando instabilidade no genoma.<sup>93</sup> A anemia de Fanconi está associada a pré-disposição a tumores hematológicos e sólidos.<sup>94</sup>

Existe um alto risco de progressão para carcinomas das membranas mucosas das áreas anogenital e oral,<sup>95</sup> sendo estimados em 10.000 a 15.000 vezes maior do que na população não acometida por essa doença.<sup>96</sup>

Além disso, acredita-se que pacientes afetados por anemia de Fanconi, quando realizado o transplante de células-tronco, apresentam risco para transformação maligna oral precoce em comparação com pacientes não transplantados e que o risco de câncer oral parece aumentar como complicação tardia tanto em transplantados quanto em não transplantados.<sup>95</sup>

### **Disqueratose congênita**

Disqueratose congênita, também chamada de síndrome de Cole-Engman ou síndrome Zinsser-Cole-Engman. Trata-se de uma doença rara de hereditariedade

heterogênea, sendo os padrões recessivo ligado ao cromossomo X, autossômico dominante e autossômico recessivo os três principais padrões de herança. Manifesta-se, principalmente, na infância, entre os cinco e os dez anos, sendo os homens os mais afetados.<sup>97</sup>

As manifestações mais comuns incluem a tríade clássica de pigmentação reticulada da pele, distrofia ungueal e leucoplasia em mucosas, que se desenvolve em aproximadamente 87% dos pacientes.<sup>98</sup> Alterações gastrointestinais, genitourinárias, neurológicas, oftalmológicas, pulmonares e esqueléticas associadas têm sido relatadas como características somáticas presentes na disceratose congênita.<sup>98</sup> A falência medular apresenta predisposição para doenças malignas, sendo a principal causa de morte precoce nestes pacientes.<sup>98</sup>

Os critérios clínicos utilizados para diagnóstico incluem a presença de, pelo menos, 2 das 4 principais características (pigmentação reticulada da pele, distrofia ungueal, leucoplasia oral e falência medular) e 2 ou mais das outras características somáticas.<sup>35</sup>

As manifestações orais incluem doença periodontal de progressão rápida e lesões que se manifestam, inicialmente, como bolhas, seguidas por erosões, que cicatrizam gerando lesões leucoplásicas<sup>99</sup>. Aproximadamente um terço dessas lesões tornam-se malignas.<sup>99</sup> Possivelmente, a real taxa de transformação maligna seja mais elevada, no entanto isso não pode ser observado devido à baixa expectativa de vida destes pacientes.<sup>99</sup>

## **Xeroderma pigmentoso**

O xeroderma pigmentoso é uma doença rara, hereditária, que apresenta um padrão autossômico recessivo e é causado por mutações em genes relacionados à reparação do DNA após danos causados pela exposição à radiação ultravioleta (UV).<sup>100,101</sup>

Clinicamente, os pacientes acometidos por essa doença exibem uma tendência aumentada para o desenvolvimento de queimaduras produzidas pelo sol.<sup>100</sup> Ainda na infância, desenvolvem efélides, poiquilodermia, leucodermia solar e ceratose actínica. Além disto, o xeroderma pigmentoso está associado à ocorrência de CCE, melanoma e carcinoma basocelular.<sup>100,102,103</sup>

Na boca, as manifestações estão associadas também com o aumento da exposição solar e incluem o desenvolvimento do CCE em lábio inferior e na ponta da língua em pacientes com menos de 20 anos de idade.<sup>104</sup>

Microscopicamente, suas características são inespecíficas. Além disso, seu tratamento é desafiador.<sup>105</sup> Os pacientes são orientados a evitar a luz solar, luzes fluorescentes não filtradas, luzes de LED, vestirem roupas protetoras e fazer uso do filtro

solar.<sup>105</sup>

### **Síndrome de Li-Fraumeni**

A síndrome de Li-Fraumeni é uma síndrome autossômica dominante causada por mutações genéticas do gene *TP53*.<sup>106,107</sup> A incidência cumulativa de câncer para os pacientes com idade de 70 anos é de 80-100%.<sup>107</sup>

Apesar de a relação entre a síndrome de Li-Fraumeni com o câncer oral ainda não ser bem compreendida, o fato de o *TP53* também ser o gene mais frequentemente mutado no CCE oral, apoia o papel desse gene como um condutor na carcinogênese oral.<sup>108</sup> Na região de cabeça e pescoço, a síndrome de Li-Fraumeni tem sido associada a osteossarcoma, sarcoma sinovial e lipossarcomamixóide pleomórfico.<sup>108</sup>

### **Síndrome de Bloom**

A síndrome de Bloom, ou eritema telangiectásico congênito, é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por eritema telangiectásico em região de face, fotossensibilidade e retardo de crescimento pré e pós-natal.<sup>109</sup> Ocorre com mais frequência no sexo masculino e em judeus ashkenazi.<sup>109</sup>

O diagnóstico da síndrome de Bloom é clínico e citogenético.<sup>109</sup> Esta síndrome é causada por defeito no mecanismo de reparo do DNA, decorrente de mutação no gene *BLM* no cromossomo 15q26.1, que codifica uma proteína da família RecQ de helicases de DNA.<sup>17</sup>

Os acometidos apresentam fenótipo típico, marcado por telangiectasias, face delicada e estreita, com microcefalia desproporcional e alguns pacientes apresentam timbre vocal estridente.<sup>109</sup> Além disso, alguns pacientes podem apresentar face longa e estreita, nariz e orelha proeminentes e mandíbula pequena, além da presença de manchas café-com-leite e alterações oculares.<sup>17,109</sup>

Pacientes com síndrome de Bloom apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de leucemias/linfomas ou tumores sólidos em uma ampla variedade de sítios anatômicos, sendo os principais, pele, esôfago, laringe e língua.<sup>110</sup> Os cânceres de cabeça e pescoço representam 18% de todas as neoplasias malignas encontradas nos pacientes com esta síndrome.<sup>111</sup> Além disso, estes pacientes possuem baixa expectativa de vida, uma vez que essas neoplasias são a principal causa de óbito.<sup>109</sup>

### **Ataxia telangiectasia**

A ataxia telangiectasia é uma doença autossômica recessiva, rara, caracterizada por

degeneração cerebelar, telangiectasia, imunodeficiência e sensibilidade à radiação ionizante.<sup>112,113</sup> Um defeito no gene *ATM* leva à uma alteração na proteína codificada por ele e que está envolvida no reparo de DNA, levando, portanto, à instabilidade genética.<sup>112,113</sup>

Os sintomas neurológicos aparecem ainda na primeira infância onde é observado alterações imunológicas e predisposição aumentada de câncer de origem linfoide.<sup>112</sup> Além disso, alterações nutricionais, endócrinas e dermatológicas podem ser observadas.<sup>112</sup> O tratamento é sintomático e de suporte, pois ainda não há tratamentos para regredir ou interromper a neurodegeneração.<sup>112</sup>

Poucos estudos foram feitos com a ataxia telangiectasia no câncer oral. Um estudo feito por Li, Y. *et al.*<sup>114</sup> em 2017, verificou que o interator mutado para ataxia telangiectasia (ATMIN) contribui para a invasão e recorrência no CCE de cabeça e pescoço.<sup>114</sup> Um outro estudo feito por Tu, H. *et al.*,<sup>115</sup> em 2019, verificaram que o nível de expressão da ataxia telangiectasia mutada foi associado ao risco do desenvolvimento de displasias epiteliais, com o CCE e à taxa de sobrevivência.<sup>115</sup>

### **Síndrome de Cowden**

A síndrome de Cowden, também chamada de síndrome de múltiplos hamartomas, é uma doença rara que apresenta um padrão autossômico dominante e expressividade variável.<sup>116</sup>

Essa caracteriza-se pela presença de múltiplos hamartomas de origem ectodérmica, mesodérmica e endodérmica.<sup>116</sup> Sua tríade clássica compõe-se de múltiplos triquilemomas faciais, papilomas orais e ceratoses acrais benignas.<sup>116,117</sup>

Esta doença pode acometer vários órgãos e embora maioria dos tumores que se desenvolvem sejam benignos, existe uma grande associação com a transformação maligna, sobretudo em carcinomas mamários e tireoidianos.<sup>116</sup>

Clinicamente, as lesões mucocutâneas são as mais representativas da doença.<sup>116,117</sup> Na boca, os papilomas orais são usualmente encontrados e afetam gengivas, dorso de língua e palato.<sup>116,117</sup> No entanto, tais lesões apresentam uma transformação rara para o CCE orais.<sup>116</sup>

### **Contribuição científica e novas direções para pesquisas**

Este artigo de revisão oferece uma visão abrangente sobre a nova classificação das DOPM segundo a 5ª edição da OMS, proporcionando uma atualização crítica para os profissionais de saúde, especialmente no que diz respeito às implicações diagnósticas e

prognósticas dessas lesões. As direções práticas para futuras pesquisas incluem a necessidade de aprofundar o estudo das características moleculares e imunológicas das DOPM, com foco na avaliação do potencial de transformação maligna e na identificação de biomarcadores confiáveis de progressão para o carcinoma de células escamosas.

Além disso, a integração de novas tecnologias, como a inteligência artificial e a análise de fatores de risco e de imagens clínicas, abre caminhos promissores para a detecção precoce de padrões sutis de transformação maligna em diferentes DOPM, contribuindo para uma abordagem diagnóstica mais precisa e personalizada. Essas direções futuras têm o potencial de aprimorar o diagnóstico precoce e as estratégias terapêuticas, impactando diretamente a redução da mortalidade associada ao câncer oral.

## **CONCLUSÃO**

Na mais recente classificação das DOPM estabelecida pela OMS na 5ª edição da Classificação dos Tumores de Cabeça e Pescoço, foram adicionadas à lista de DOPM a LLO, manifestações orais da DEVH e as síndromes de câncer familiar como anemia de Fanconi, xeroderma pigmentoso, síndrome de Li Fraumeni, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia e síndrome de Cowden. Em contrapartida, existem, até o momento, evidências insuficientes sobre o potencial maligno da candidíase hiperplásica crônica e da glossite sífilítica, tendo sido, portanto, excluídas. Leucoplasia, líquen plano oral e lesão liquenoide oral são as DOPM mais comuns e a língua e mucosa jugal os sítios mais acometidos. A taxa de transformação é mais elevada na LVP, lesões no palato relacionadas ao fumo invertido, eritroplasia e fibrose submucosa e varia entre os grupos populacionais.

## **REFERÊNCIAS**

1. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Homepage on the Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2023 [cited 2023 Jun 13]; Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Barnes L, Eveson J, PA R, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Tumours of the oral cavity and oropharynx 2005;168–175.
3. El-Naggar et al. AK. Who Classification Of Head And Neck Tumours 4 Ed 2017 [Homepage on the Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 11]; Available from: <https://www.odontomedi.com.br/who-classification-of-head-and-neck-tumours-4-ed-2017>
4. Neville BW. Patologia Oral & Maxilofacial - 2 Ed. 2004.
5. Pindborg JJ et al. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa; World Health Organization [Homepage on the Internet]. Berlin, Germany : Springer, 1997 [cited 2020 Mar 11]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43552>

6. Wahi PN, Cohen B, Luthra UK, Torloni H, Organization WH. Histological typing of oral and oropharyngeal tumours [Homepage on the Internet]. World Health Organization, 1971 [cited 2023 Mar 2]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41523>
7. Pindborg JJ. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa / J.J. Pindborg ... [et al.], in collaboration with L.H. Sobin and pathologists in 9 countries [Homepage on the Internet]. 1997 [cited 2022 Dec 14]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43552>
8. Barnes L, Eveson J, PA R, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Tumours of the oral cavity and oropharynx. 2005;
9. EL-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Fourth. 2017;
10. Muller S, Tilakaratne WM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol*. 2022 Mar;16(1):54-62. doi: 10.1007/s12105-021-01402-9;
11. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46(4):518–539.
12. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Waal I van der. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36(10):575–580.
13. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head & neck tumors. 2017;
14. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* 2020;
15. Neville B, Day T. *Oral Cancer and Precancerous Lesions*. 2016;
16. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas*. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier/Saunders, 2017;
17. El-Naggar J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. IARC Publications Website - WHO Classification of Head and Neck Tumours [Homepage on the Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14]; Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
18. Neville B. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4th ed. Guanabara Koogan, 2016;
19. Juntanong N, Siewchaisakul P, Bradshaw P, et al. Prevalence and Factors Associated with Oral Pre-Malignant Lesions in Northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(8):4175–4179.
20. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2018;47(7):633–640.
21. Lim K, Moles DR, Downer MC, Speight PM. Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: results of a demonstration study. *BrDent J* 2003;194(9):497–502; discussion 493.
22. Ferreira AM, Souza Lucena EE de, Oliveira TC de, Silveira É da, Oliveira PT de, Lima KC de. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral Dis* 2016;22(6):536–542.
23. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23(1):19–27.
24. Villa A, Gohel A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population. *J Appl Oral Sci* 2014;22:473–476.
25. Richards D. Prevalence of oral potentially malignant disorders. *EvidBasedDent* 2018;19(4):120–121.

26. Santos-Silva AR, Carvalho Andrade MA, Jorge J, Almeida OP, Vargas PA, Lopes MA. Tongue squamous cell carcinoma in young nonsmoking and nondrinking patients: 3 clinical cases of orthodontic interest. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014;145(1):103–107.
27. Azevedo AB, Santos TCRB, Lopes MA, Pires FR. Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: Analysis of 953 patients focusing on oral epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 2021;50(8):829–840.
28. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020;42(3):539–555.
29. Kavarođi AM, Thomas M, Kannampilly J. Prevalence of oral pre-malignant lesions and its risk factors in an Indian subcontinent low income migrant group in Qatar. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(10):4325–4329.
30. Lee J-J, Hung H-C, Cheng S-J, et al. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(4):472–480.
31. Chiu S-F, Ho C-H, Chen Y-C, et al. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(9):e24934.
32. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med* 2011;40(9):677–683.
33. Chen S, Lin Z, Chen J, et al. Older age is a risk factor associated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(9):2573–2580.
34. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Waal I van der. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36(10):575–580.
35. Ohta K, Yoshimura H. Leukoplakia of the tongue. *Cleve Clin J Med* 2020;87(3):133–134.
36. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(6):612–627.
37. Abidullah M, Kiran G, Gaddikeri K, Raghoji S, Ravishankar T S. Leukoplakia - review of a potentially malignant disorder. *J Clin Diagn Res* 2014;8(8):ZE01-04.
38. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am* 2020;64(1):25–37.
39. Waal I van der. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(6):e685-692.
40. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. 2019;19–27.
41. Bánóczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 1977;5(1):69–75.
42. Barnes L, Eveson J, PA R, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Tumours of the oral cavity and oropharynx. 2005;
43. Issrani R, Prabhu N, Keluskar V. Oral proliferative verrucous leukoplakia: A case report with an update. *Contemp Clin Dent* 2013;4(2):258.
44. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grandó LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2017;83(5):585–593.
45. Bsoul SA, Huber MA, Terezhalmly GT. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract* 2005;6(4):1–16.
46. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975;36(3):1021–1028.

47. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* 2020;odi.13704.
48. Warnakulasuriya S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontol 2000* 2019;80(1):89–104.
49. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *AustDent J* 2011;56(3):253–256.
50. Azevedo AB de, Dos Santos TCRB, Lopes MA, Pires FR. Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: Analysis of 953 patients focusing on oral epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 2021;50(8):829–840.
51. Shih Y-H, Wang T-H, Shieh T-M, Tseng Y-H. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Int J Mol Sci* 2019;20(12):E2940.
52. Li Y-C, Cheng A-J, Lee L-Y, Huang Y-C, Chang JT-C. Multifaceted Mechanisms of Areca Nuts in Oral Carcinogenesis: the Molecular Pathology from Precancerous Condition to Malignant Transformation. *J Cancer* 2019;10(17):4054–4062.
53. Gupta PC, Ray CS. Smokeless tobacco and health in India and South Asia. *Respirology* 2003;8(4):419–431.
54. Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer* 2015;136(3):503–515.
55. Porter S, Gueiros LA, Leão JC, Fedele S. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(6):603–611.
56. Chole RH, Gondivkar SM, Gadbail AR, et al. Review of drug treatment of oral submucous fibrosis. *Oral Oncol* 2012;48(5):393–398.
57. Alvarez Gómez G-J, Alvarez Martínez E, Jiménez Gómez R, et al. Reverse smokers's and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(1):E1-8.
58. Bharath TS, Kumar NGR, Nagaraja A, Saraswathi TR, Babu GS, Raju PR. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J Oral MaxillofacPathol* 2015;19(2):182–187.
59. Regezi J, Sciubba J, Jordan R. *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas no Submarino.com* [Homepage on the Internet]. 6°. Elsevier, 2012 [cited 2021 Feb 2]; Available from: /produto/113165557
60. Ganesh D, Sreenivasan P, Öhman J, et al. Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Res* 2018;38(6):3223–3229.
61. Do Prado RF, Marocchio LS, Felipini RC. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: difficulties in the diagnosis. *Indian J Dent Res* 2009;20(3):361–364.
62. Cheng Y-SL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(3):332–354.
63. Hiremath SKS, Kale AD, Charantimath S. Oral lichenoid lesions: clinico-pathological mimicry and its diagnostic implications. *Indian J Dent Res* 2011;22(6):827–834.
64. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000* 2019;80(1):105–125.
65. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2014;145(1):45–56.
66. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis* 2019;25(3):693–709.



67. Casparis S, Borm JM, Tektas S, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral Maxillofac Surg* 2015;19(2):149–156.
68. Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited-The lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum. *J Oral Pathol Med* 2018;47(6):557–565.
69. Meij EH van der, Mast H, Waal I van der. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007;43(8):742–748.
70. Arnold DL, Krishnamurthy K. Lichen Planus [Homepage on the Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cited 2022 Feb 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526126/>
71. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. *Folia Med (Plovdiv)* 2018;60(4):528–535.
72. Cassol-Spanemberg J, Blanco-Carrión A, Rodríguez-de Rivera-Campillo M-E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;24(1):e1–e7.
73. Arnold DL, Krishnamurthy K. Lichen Planus [Homepage on the Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019 [cited 2018 Aug 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526126/>
74. Mankapure PK, Humbe JG, Mandale MS, Bhavthankar JD. Clinical profile of 108 cases of oral lichen planus. *J Oral Sci* 2016;58(1):43–47.
75. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KMK, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7(Suppl 1):S158-161.
76. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am* 2014;58(2):299–313.
77. Wang J, Waal I van der. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(2):e199-204.
78. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(1):89–107, vi.
79. Barbosa NG, Silveira ÉJD, Lima EN de A, Oliveira PT, Soares MSM, Medeiros AMC de. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int J Dermatol* 2015;54(1):e1-6.
80. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2021;50(3):287–298.
81. Wei Z, Hou Q, Xu H, Jiang L, Chen Q. Evidence of genetic factors involved in oral lichen planus pathogenesis. *Oral Dis* 2018;24(5):864–865.
82. Santos RFD, Oliveira RL de, Gallottini M, Caliento R, Sarmento DJ de S. Prevalence of and Factors Associated with Actinic Cheilitis in Extractive Mining Workers. *Braz Dent J* 2018;29(2):214–221.
83. Müller S. Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol* 2019;13(1):16–24.
84. Greer RO. Oral manifestations of smokeless tobacco use. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(1):31–56, v.
85. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 2014;25(2):435–441.
86. Cohen PR. Discoid Lupus Erythematosus Lesions Associated with Systemic Fluorouracil Agents: A Case Report and Review. *Cureus* 2020;12(4):e7828.
87. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(6):582–590.

88. Salah E. Clinical and dermoscopic spectrum of discoid lupus erythematosus: novel observations from lips and oral mucosa. *Int J Dermatol* 2018;57(7):830–836.
89. Ranginwala AM, Chalishazar MM, Panja P, Buddhdev KP, Kale HM. Oral discoid lupus erythematosus: A study of twenty-one cases. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16(3):368–373.
90. Fernandes MS, Girisha BS, Viswanathan N, Sripathi H, Noronha TM. Discoid lupus erythematosus with squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature in Indian patients. *Lupus* 2015;24(14):1562–1566.
91. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(6):582–590.
92. Carrard V-C, Waal I van der. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018;23(1):e59–e64.
93. Landelouci K, Sinha S, Pépin G. Type-I Interferon Signaling in Fanconi Anemia. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:820273.
94. Furquim CP, Pivovar A, Cavalcanti LG, Araújo RF, Sales Bonfim CM, Torres-Pereira CC. Mouth self-examination as a screening tool for oral cancer in a high-risk group of patients with Fanconi anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118(4):440–446.
95. Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;125:35–40.
96. Poell JB, Wils LJ, Brink A, et al. Oral cancer prediction by noninvasive genetic screening. *International Journal of Cancer* 2023;152(2):227–238.
97. AlSabbagh MM. Dyskeratosis congenita: a literature review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18(9):943–967.
98. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:480–486.
99. Baran I, Nalcaci R, Kocak M. Dyskeratosis congenita: clinical report and review of the literature. *Int J Dent Hyg* 2010;8(1):68–74.
100. Corradi C, Vilar JB, Buzatto VC, et al. Mutational signatures and increased retrotransposon insertions in Xeroderma Pigmentosum variant skin tumors [Homepage on the Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 13];2022.07.28.22277756. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.28.22277756v1>
101. Stary A, Sarasin A. The genetics of the hereditary xeroderma pigmentosum syndrome. *Biochimie* 2002;84(1):49–60.
102. Cordeiro MEC, Real LC, Simoni AGP. Xeroderma pigmentosum: case report. *Rev Paul Pediatr* 41:e2021390.
103. Black JO. Xeroderma Pigmentosum. *Head Neck Pathol* 2016;10(2):139–144.
104. Huet-Lamy P, Dereure O, Degavre B, Atlan PY, Guillot B, Guilhou JJ. [Carcinoma of the tongue in xeroderma pigmentosum]. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119(12):980–982.
105. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Tamura D. Xeroderma Pigmentosum [Homepage on the Internet]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993 [cited 2022 Dec 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/>
106. Aedma SK, Kasi A. Li-Fraumeni Syndrome [Homepage on the Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cited 2022 Jul 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532286/>
107. Sandru F, Dumitrascu MC, Petca A, Carsote M, Petca R-C, Ghemigian A. Melanoma in patients with Li-Fraumeni syndrome (Review). *Exp Ther Med* 2022;23(1):75.
108. Dos Santos ES, Santos-Silva AR. Lack of Association Between oral Squamous cell Carcinoma and Li-Fraumeni Syndrome. *Head Neck Pathol* 2022;
109. Frota AS, Matos A de MB, Carneiro JG, et al. Síndrome de Bloom: relato de dois casos. *Revista de Medicina da UFC* 2015;55(1):52–56.

110. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2001;37(1):1–16.
111. Muralidharan M, Muthupandian S, Dejene TA. Bloom syndrome: an oral potentially malignant disorders aiding in malignancy vigour. *Int J Surg* 2023;109(3):529–530.
112. Os NJH van, Haaxma CA, Flier M van der, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017;59(7):680–689.
113. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:159.
114. Yj L, Wt L, Cc C, et al. Ataxia-telangiectasia mutated interactor regulates head and neck cancer metastasis via KRas expression. *Oral oncology* [homepage on the Internet] 2017 [cited 2023 Mar 29];66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012797/>
115. Tu H-F, Chen MY, Lai JC-Y, et al. Arecoline-regulated ataxia telangiectasia mutated expression level in oral cancer progression. *Head Neck* 2019;41(8):2525–2537.
116. Guimarães P de B, Branco A de A, Carvalho E, et al. Síndrome de Cowden: relato de um caso. *An Bras Dermatol* 2002;77:711–720.
117. Vettorato G, Souza PRM, Bozko MP, Lamb FM. Doença de Cowden ou síndrome dos hamartomas múltiplos. *An Bras Dermatol* 2003;78:209–213.